

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 septembre 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/074060 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/7088, C12N 15/11, A61K 31/04, 38/14,
A61P 35/00, 29/00, A61K 31/713, 45/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/000705

(22) Date de dépôt international : 5 mars 2003 (05.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/02879 7 mars 2002 (07.03.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016
Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BIGEY, Pascal** [FR/FR]; 373 rue des Pyrénées, F-75020 PARIS (FR). **IVANOV, Marie-Angès** [BE/FR]; 19, Chemin du Pré de l'Etang, F-94500 Champigny-Sur-Marne (FR). **SCHERMAN, Daniel** [FR/FR]; 10, rue Erard, F-75012 Paris (FR).

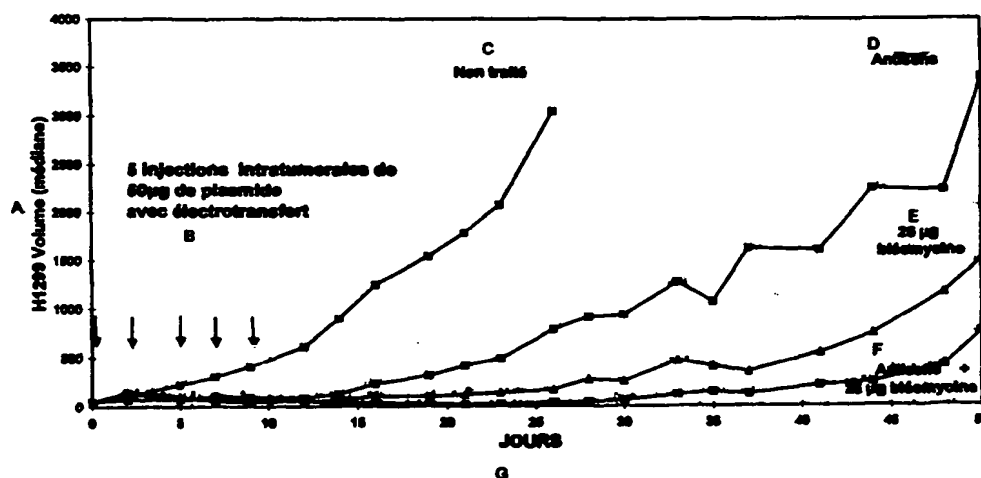
(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques**, etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, 75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DNA DEMETHYLASE ANTISENSE AND CHEMOTHERAPY COMBINATION

(54) Titre : COMBINAISON CHIMIOTHÉRAPIE ET ANTISENS DE LA DNA DÉMÉTHYLASE



A...H1299 VOLUME (MEDIAN)
B...5 INTRATUMORAL INJECTIONS OF 50 µg OF PLASMID WITH
ELECTROTRANSFER
C...UNTREATED
D...ANTISENSE
E...25 µg BLEOMYCIN
F...25 µg BLEOMYCIN + ANTISENSE
G...DAYS

[Suite sur la page suivante]



(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

8 avril 2004

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abstract: The invention concerns a combination product comprising an antisense oligonucleotide of the gene encoding MBD2-demethylase and at least an agent used in antitumour chemotherapy, in particular bleomycin, for simultaneous, separate or prolonged use for treating proliferative and inflammatory diseases, in particular for cancer treatment.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un produit de combinaison comprenant un oligonucléotide antisens du gène codant pour la déméthylase MBD2 et au moins un agent utilisé en chimiothérapie antitumorale, en particulier la bléomycine, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des maladies prolifératives et inflammatoires, en particulier pour le traitement du cancer.

10/506766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 A61K45/06 A61P35/00 A61P29/00
 A61K31/7088 A61K31/04 A61K38/14

PCT/PGT/PIG 03 SEP 2004

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 99 24583 A (BHATTACHARYA SANJOY ;RAMCHANDANI SHYAM (CA); UNIV MCGILL (CA); SZY) 20 May 1999 (1999-05-20) abstract page 43, line 3 - line 29 ----- | 1,2, 7-10,13 |
| A | WO 97 39135 A (NGUYEN DAO ;CRISTIANO RICHARD J (US); UNIV TEXAS (US)) 23 October 1997 (1997-10-23) the whole document ----- | 1-15 |
| A | WO 99 01157 A (ROUSSY INST GUSTAVE ;MICHEL BUREAU (FR); MIR LLUIS (FR); SCHERMAN) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application page 4, line 14 - page 8, line 26 page 22 - page 30; examples 6-11 claims ----- -/- | 12-15 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2003

Date of mailing of the international search report

10/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Andres, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | BHATTACHARYA SK ET AL: "A mammalian protein with specific demethylase activity for mCpG DNA" NATURE, vol. 397, 18 February 1999 (1999-02-18), pages 579-583, XP002097746 ISSN: 0028-0836 cited in the application ----- | |
| A | SZYF MOSHE: "The DNA methylation machinery as a therapeutic target." CURRENT DRUG TARGETS, vol. 1, no. 1, July 2000 (2000-07), pages 101-118, XP001122812 ISSN: 1389-4501 ----- | |
| T | SLACK ANDREW ET AL: "Antisense MBD2 gene therapy inhibits tumorigenesis." THE JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 4, no. 4, 17 May 2002 (2002-05-17), pages 381-389, XP008009438 ISSN: 1099-498X ----- | |
| T | IVANOV MARIE-AGNÈS ET AL: "Enhanced antitumor activity of a combination of MBD2-antisense electrotransfer gene therapy and bleomycin electrochemotherapy." THE JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 5, no. 10, October 2003 (2003-10), pages 893-899, XP002258943 ISSN: 1099-498X ----- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/00705

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9924583 | A | 20-05-1999 | AU 1138699 A | 31-05-1999 |
| | | | CA 2309361 A1 | 20-05-1999 |
| | | | WO 9924583 A1 | 20-05-1999 |
| | | | EP 1029058 A1 | 23-08-2000 |
| | | | JP 2001522607 T | 20-11-2001 |
| WO 9739135 | A | 23-10-1997 | AU 2557097 A | 07-11-1997 |
| | | | WO 9739135 A1 | 23-10-1997 |
| | | | US 6271207 B1 | 07-08-2001 |
| | | | US 2002123477 A1 | 05-09-2002 |
| WO 9901157 | A | 14-01-1999 | FR 2765241 A1 | 31-12-1998 |
| | | | AU 8444698 A | 25-01-1999 |
| | | | AU 8730798 A | 25-01-1999 |
| | | | BR 9810372 A | 05-09-2000 |
| | | | BR 9810500 A | 05-09-2000 |
| | | | CN 1261808 T | 02-08-2000 |
| | | | CN 1261812 T | 02-08-2000 |
| | | | WO 9901175 A1 | 14-01-1999 |
| | | | EP 0991425 A1 | 12-04-2000 |
| | | | EP 0993318 A1 | 19-04-2000 |
| | | | WO 9901157 A1 | 14-01-1999 |
| | | | HU 0004728 A2 | 28-04-2001 |
| | | | JP 2002507984 T | 12-03-2002 |
| | | | JP 2002515816 T | 28-05-2002 |
| | | | NO 996540 A | 03-02-2000 |
| | | | NO 996541 A | 17-02-2000 |
| | | | PL 337584 A1 | 28-08-2000 |
| | | | PL 337617 A1 | 28-08-2000 |
| | | | US 2002012914 A1 | 31-01-2002 |
| | | | ZA 9805735 A | 27-01-1999 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/00705

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12N15/11 A61K31/713 A61K45/06 A61P35/00 A61P29/00
 A61K31/7088 A61K31/04 A61K38/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12N A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A | WO 99 24583 A (BHATTACHARYA SANJOY ;RAMCHANDANI SHYAM (CA); UNIV MCGILL (CA); SZY) 20 mai 1999 (1999-05-20) abrégé page 43, ligne 3 - ligne 29 | 1,2, 7-10,13 |
| A | WO 97 39135 A (NGUYEN DAO ;CRISTIANO RICHARD J (US); UNIV TEXAS (US)) 23 octobre 1997 (1997-10-23) le document en entier | 1-15 |
| A | WO 99 01157 A (ROUSSY INST GUSTAVE ;MICHEL BUREAU (FR); MIR LLUIS (FR); SCHERMAN) 14 janvier 1999 (1999-01-14) cité dans la demande page 4, ligne 14 - page 8, ligne 26 page 22 - page 30; exemples 6-11 revendications | 12-15 |

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Andres, S

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A | BHATTACHARYA SK ET AL: "A mammalian protein with specific demethylase activity for mCpG DNA" NATURE, vol. 397, 18 février 1999 (1999-02-18), pages 579-583, XP002097746 ISSN: 0028-0836 cité dans la demande ----- | |
| A | SZYF MOSHE: "The DNA methylation machinery as a therapeutic target." CURRENT DRUG TARGETS, vol. 1, no. 1, juillet 2000 (2000-07), pages 101-118, XP001122812 ISSN: 1389-4501 ----- | |
| T | SLACK ANDREW ET AL: "Antisense MBD2 gene therapy inhibits tumorigenesis." THE JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 4, no. 4, 17 mai 2002 (2002-05-17), pages 381-389, XP008009438 ISSN: 1099-498X ----- | |
| T | IVANOV MARIE-AGNÈS ET AL: "Enhanced antitumor activity of a combination of MBD2-antisense electrotransfer gene therapy and bleomycin electrochemotherapy." THE JOURNAL OF GENE MEDICINE, vol. 5, no. 10, octobre 2003 (2003-10), pages 893-899, XP002258943 ISSN: 1099-498X ----- | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Descriptive Internationale No
PCT/FR 03/00705

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9924583 | A | 20-05-1999 | AU 1138699 A | 31-05-1999 |
| | | | CA 2309361 A1 | 20-05-1999 |
| | | | WO 9924583 A1 | 20-05-1999 |
| | | | EP 1029058 A1 | 23-08-2000 |
| | | | JP 2001522607 T | 20-11-2001 |
| WO 9739135 | A | 23-10-1997 | AU 2557097 A | 07-11-1997 |
| | | | WO 9739135 A1 | 23-10-1997 |
| | | | US 6271207 B1 | 07-08-2001 |
| | | | US 2002123477 A1 | 05-09-2002 |
| WO 9901157 | A | 14-01-1999 | FR 2765241 A1 | 31-12-1998 |
| | | | AU 8444698 A | 25-01-1999 |
| | | | AU 8730798 A | 25-01-1999 |
| | | | BR 9810372 A | 05-09-2000 |
| | | | BR 9810500 A | 05-09-2000 |
| | | | CN 1261808 T | 02-08-2000 |
| | | | CN 1261812 T | 02-08-2000 |
| | | | WO 9901175 A1 | 14-01-1999 |
| | | | EP 0991425 A1 | 12-04-2000 |
| | | | EP 0993318 A1 | 19-04-2000 |
| | | | WO 9901157 A1 | 14-01-1999 |
| | | | HU 0004728 A2 | 28-04-2001 |
| | | | JP 2002507984 T | 12-03-2002 |
| | | | JP 2002515816 T | 28-05-2002 |
| | | | NO 996540 A | 03-02-2000 |
| | | | NO 996541 A | 17-02-2000 |
| | | | PL 337584 A1 | 28-08-2000 |
| | | | PL 337617 A1 | 28-08-2000 |
| | | | US 2002012914 A1 | 31-01-2002 |
| | | | ZA 9805735 A | 27-01-1999 |